

Neuromyelitis optica における髄液中アストロサイトマーカーの臨床的意義の検討

著者	高野 里菜
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2786号
URL	http://hdl.handle.net/10097/51020

氏 名	たかの り な 高野 里菜
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 22 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Neuromyelitis optica における髄液中アストロサイトマーカーの 臨床的意義の検討
論文審査委員	主査 教授 糸山 泰人 教授 森 悦朗 教授 富永 悌二

論文内容要旨

Neuromyelitis optica (NMO) は主として視神経と脊髄をおかす炎症性疾患である。症例の多くは重篤な視神経炎・脊髄炎を繰り返し、視力や歩行機能の喪失を招く。しかし、病初期においては特に炎症性脱髄疾患である多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)との鑑別が困難なことが少なくなく、長くその異同が議論されてきた。2004 年に NMO に極めて特異性の高い自己抗体である NMO-IgG が報告され、引き続き、2005 年に NMO-IgG の対応抗原はアストロサイトの足突起に密に発現する水チャンネルのアクアポリン 4 であることが報告された。さらに、ヒト・アクアポリン 4 を標的とした抗アクアポリン 4 抗体の高感度の測定系が確立され、NMO が MS と明確に区別されるようになってきた。一方、病理組織学的研究において、NMO の急性期脊髄病変はアクアポリン 4 と Glial fibrillary acidic protein(GFAP)の欠落を特徴とすることが報告され、アストロサイト障害が NMO の病態に関与していることが示唆されている。しかしながら、アストロサイト障害の臨床病理学的な重要性や、脱髄との関連は検討されておらず、さらに髄液中マーカーの有用性は明らかにされていない。

<目的> NMO 患者における髄液中アストロサイトマーカーの有用性を検討し、さらにアストロサイト障害と脱髄の関連について検討する。

<方法> 当科に入院加療され髄液の保存されている連続 NMO33 例、MS27 例、急性散在性脳脊髄炎 6 例、神経ベーチェット病 5 例、髄膜炎 9 例、脊髄梗塞 3 例、対照 12 例を対象とし、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法により GFAP、S100B、myelin basic protein (MBP)そして neurofilament heavy chain (NF-H)の髄液中濃度を測定した。対照以外は急性期の髄液を使用し、NMO8 例では治療前後で比較検討した。

<結果>

1. 各マーカー濃度の NMO 群と他の疾患群での比較検討

急性増悪時の NMO 群の髄液中 GFAP 濃度($2,476.6 \pm 8,815.0$ ng/ml)は、MS 群(0.8 ± 0.4)や対照群(0.7 ± 0.5)と比較して有意にはるかに高値であり、急性散在性脳脊髄炎群(14.1 ± 27.4)よりも高値であった。髄液中 S100B 濃度も同様の傾向があったが、GFAP がより顕著であった。また髄液中 MBP 濃度は、NMO 群($705.8 \pm 1,132.2$ pg/ml)が対照群(10.3 ± 8.2)と比べて有意に高値であったが、MS 群(106.2 ± 171.9)とは有意差はなく、急性散在性脳脊髄炎群(614.0 ± 171.9)と同程度であった。髄液中 NF-H 濃度は NMO 群と他の疾患群で有意差を認めなかった。

2. NMO 群におけるアストロサイト障害と脱髄の検討

NMO 症例では、ステロイドパルス治療後に髄液中 GFAP 濃度はほぼ正常範囲まで急速に低下したが、一方髄液中 MBP 濃度は治療後比較的早期に髄液採取された 3 例（6～15 日）では高値のままであった。また、脊髄炎の発症時期と腰椎穿刺の関連では、発症時から腰椎穿刺までの間隔が短いほど NMO 髄液中 GFAP 濃度が高値である($r=-0.62$)が、一方 MS ではその傾向は認められなかった($r=0.3$)。

3. NMO 群と MS 群における各種マーカーと臨床的特徴・検査所見との関連

NMO 群において髄液中 GFAP・S100B・MBP 濃度は互いに相関し、それぞれのマーカーは急性増悪時の expanded disability status scale (EDSS)や脊髄病変長と強く相関した($r>0.6$)。また、NMO 群では 6 ヶ月後の EDSS と髄液中 GFAP 濃度の相関($r=0.45$)を認めた。

＜結語＞NMO とその他の疾患における髄液中マーカー濃度について比較検討した。髄液中 GFAP 濃度は、重症度や脊髄病変長と強く相関し NMO の有用な障害マーカーであると考えられた。NMO の急性期では高度のアストロサイト障害が急速に進行し、脱髄よりも早期にピークに達し、顕著であることが示唆された。また、NMO は MS や急性散在性脳脊髄炎といった一次性に脱髄をきたす疾患とは異なる病態を持つことが示された。

審査結果の要旨

博士論文題名 Neuromyelitis optica における髄液中アストロサイトマーカーの臨床的意義の検討.....

所属専攻・分野名 内科学専攻・神経内科学分野.....

氏名 高野 里菜.....

Neuromyelitis optica (NMO) は主として視神経と脊髄をおかす炎症性疾患である。症例の多くは重篤な視神経炎・脊髄炎を繰り返し、視力や歩行機能の喪失を招く。しかし、病初期においては特に炎症性脱髄疾患である多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)との鑑別が困難なことが少なくなく、長くその異同が議論されてきた。2004 年に NMO に極めて特異性の高い自己抗体である NMO-IgG が報告され、引き続き、2005 年に NMO-IgG の対応抗原はアストロサイトの足突起に密に発現する水チャンネルのアクアポリン 4 であることが報告された。さらに、ヒト・アクアポリン 4 を標的とした抗アクアポリン 4 抗体の高感度の測定系が確立され、NMO が MS と明確に区別されるようになってきた。一方、病理組織学的研究において、NMO の急性期脊髄病変はアクアポリン 4 と Glial fibrillary acidic protein(GFAP)の欠落を特徴とすることが報告され、アストロサイト障害が NMO の病態に関与していることが示唆されている。しかしながら、アストロサイト障害の臨床病理学的重要性や、脱髄との関連は検討されておらず、さらに髄液中マーカーの有用性は明らかにされていない。

＜目的＞NMO 患者における髄液中アストロサイトマーカーの有用性を検討し、さらにアストロサイト障害と脱髄の関連について検討する。

＜方法＞当科に入院加療され髄液の保存されている連続 NMO33 例、MS27 例、急性散在性脳脊髄炎 6 例、神経バーチエット病 5 例、髄膜炎 9 例、脊髄梗塞 3 例、対照 12 例を対象とし、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法により GFAP、S100B、myelin basic protein (MBP)そして neurofilament heavy chain (NF-H)の髄液中濃度を測定した。対照以外は急性期の髄液を使用し、NMO8 例では治療前後で比較検討した。

＜結果＞

1. 各マーカー濃度の NMO 群と他の疾患群での比較検討

急性増悪時の NMO 群の髄液中 GFAP 濃度($2,476.6 \pm 8,815.0$ ng/ml)は、MS 群(0.8 ± 0.4)や対照群(0.7 ± 0.5)と比較して有意にはるかに高値であり、急性散在性脳脊髄炎群(14.1 ± 27.4)よりも高値であった。髄液中 S100B 濃度も同様の傾向があったが、GFAP がより顕著であった。また髄液中 MBP 濃度は、NMO 群($705.8 \pm 1,132.2$ pg/ml)が対照群(10.3 ± 8.2)と比べて有意に高値であったが、MS 群(106.2 ± 171.9)とは有意差はなく、急性散在性脳脊髄炎群(614.0 ± 171.9)と同程度であった。髄液中 NF-H 濃度は NMO 群と他の疾患群で有意差を認めなかった。

2. NMO 群におけるアストロサイト障害と脱髄の検討

NMO 症例では、ステロイドパルス治療後に髄液中 GFAP 濃度はほぼ正常範囲まで急速に低下したが、一方髄液中 MBP 濃度は治療後比較的早期に髄液採取された 3 例(6～15 日)では高値のままであった。また、脊髄炎の発症時期と腰椎穿刺の関連では、発症時から腰椎穿刺までの間隔が短いほど NMO 髄液中 GFAP 濃度が高値である($r=-0.62$)が、一方 MS ではその傾向は認められなかった($r=0.3$)。

3. NMO 群と MS 群における各種マーカーと臨床的特徴・検査所見との関連

NMO 群において髄液中 GFAP・S100B・MBP 濃度は互いに相関し、それぞれのマーカーは急性増悪時の expanded disability status scale (EDSS)や脊髄病変長と強く相関した($r>0.6$)。また、NMO 群では 6 ヶ月後の EDSS と髄液中 GFAP 濃度の相関($r=0.45$)を認めた。

＜結語＞NMO とその他の疾患における髄液中マーカー濃度について比較検討した。髄液中 GFAP 濃度は、NMO の重症度や脊髄病変の長さとは強く相関し、有用な障害マーカーであると考えられた。NMO の急性期では高度のアストロサイト障害が急速に進行し、脱髄よりも早期にかつ、顕著に傷害されることが示唆された。

これらのことにより本研究は、NMO は MS や急性散在性脳脊髄炎といった一次性脱髄疾患とは異なるアストロサイト傷害を持つことを示したものであり、博士（医学）の学位論文に値するものと認める。